

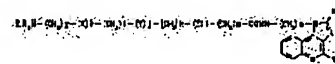
**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(11)Publication number : **11-222432**(43)Date of publication of application : **17.08.1999** *late*

(51)Int.Cl.

**A61K 31/435****A61K 31/435****A61K 31/435****A61K 9/06****// C07D471/04**(21)Application number : **10-021652**(71)Applicant : **TERUMO CORP**(22)Date of filing : **03.02.1998**(72)Inventor : **IIZUKA TAKAO  
NANBA RYOICHI  
WATANABE EIJI  
UEDA MIEKO****(54) PREPARATION FOR EXTERNAL USE CONTAINING AMIDE DERIVATIVE INDUCING INTERFERON****(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a preparation for external use having both suppressing actions on eosinophil infiltration due to the strong interferon induction activity and excellent percutaneous absorptivity by including a specific amide derivative (an acid addition salt), a dissolution and absorption promoter and a base therein.

**SOLUTION:** This preparation for external use is obtained by including (A) 0.001-10% of an amide derivative (an acid addition salt) represented by the formula {R1 and R2 are each a 1-6C (branched)alkyl or the like; X and Y are each O, S(O)p [(p) is 0-2] or the like; Z is an aromatic ring, a heterocyclic ring or the like; R3 is H, a (substituted)phenyl or the like; (g), (i) and (k) are each 0-6; (h), (j) and (l) are each 0 or 1; (m) is 0-5; (n) is 2-12}, (B) a dissolution and absorption promoter and (C) a base. Alcohols (ethanol, 1,3-butanol, glycerol, etc.), higher fatty acids (isostearic acid, oleic acid, etc.), etc. are cited as the ingredient B. An ointment, a cream, a lotion, a gel, a plaster, a spray etc. are cited as the dosage form of the preparation for external use.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] this invention is a medicine for external application containing a new amide derivative useful as medical treatment agents, such as atopic dermatitis which carries out induction of the interferon powerfully and suppresses a skin eosinophile-leucocyte seepage reaction.

[0002]

[Description of the Prior Art] Internal use of external application and the antihistamine of a steroid, or an antiallergic agent is fundamentally performed for the medical treatment of atopic dermatitis from before, in addition hyposensitization, the allergen (tick and food) removal treatment, the PUVA (SORAREN-ultraviolet A irradiation) treatment, the bacterin treatment, etc. are tried. However, neither serves as a conclusive factor, and although especially the sharpness of a steroid medicine for external application is good, side effects, such as withering, capillary extension, flush, \*\*\*\*, the \*\*\*\*\*, etc. of the skin by long-term pitching in successive games, pose a problem.

[0003] Recently, the direction of atopic dermatitis medical treatment is tending toward a cytokine treatment with a new operation mechanism from a steroid (609 Hidemi Nakagawa, clinical immunity, 27 [supple 16] 597-602, 1995, Shoko Kobayashi et al., clinical immunity, 27, and [supple 16] 603- 1995). In an atopic dermatitis patient, the opinion that are in the imbalance of the balance of Th1 helper cell and Th2 helper cell, i.e., the state of Th2 cell dominance, reinforce specialization, multiplication, and seepage of inflammatory cells, such as IgE production and an eosinophile leucocyte, as a result of production increase of cytokines, such as the interleukin -4 from Th2 cell and interleukin -5, and inflammation is caused is leading. If a man's skin by which sensitization was carried out is generally medicated with an antigen, the skin reaction which serves as the maximum immediately after medication and 4 - 8 hours after, and is maintained for 24 to 48 hours will arise. The former is called immediate type reaction (an IgE-mast cell involves), and the latter is called from \*\* type allergic reaction. It is indicated that especially a from \*\* type reaction has a close relation to the symptoms of the allergy disease containing asthma. the mechanism of a from \*\* type reaction -- \*\*\*\*\* -- the phase in I type allergic reaction in which an IgE-mast cell participates by the end of today although it was unknown which was overdue in time, i.e., late phase reaction of the type I allergy, it is -- it came (574 564- Motohiro Kurosawa, clinical immunity, 27 (5), 1995) to be thought that the eosinophile-leucocyte seepage by Th2 helper-cell dominance is concerned deeply. The balance of Th1 helper cell and Th2 helper cell is adjusted by interferon, and interferon (alpha, gamma) promotes the specialization to Th0 cell 1 cell. Therefore, the interferon (alpha, gamma) which corrects Th2 cell dominance has come to be tried by the medical treatment of atopic dermatitis.

[0004] the mainstream of an interferon treatment -- a recon -- BINANTO interferon alpha (.) Paukkonen Ket.al.:Acta.Derm.Venereol.73,141- it is the subcutaneous injection of 142, 1993, or interferon gamma (185 Hanifin J .M.:J.Am.Dermatol.28,189- 197, 1993, and Nishioka Ket.al.:J.Dermatol. 22 (3), 181- 1995), and an improvement of a skin symptom and reduction of the number of the eosinophile leucocytes in blood are reported. Since interferon has an immunopotential operation, side effects, such as \*\*\*\*\* well accepted in a steroid, are not accepted. However, it cannot be called the medicine it can still be satisfied [ with the point that a side effect (generation of heat, an influenza Mr. symptom, headache) different from being high cost is discovered ] of a medicine.

[0005] Although it has still left some problems in itself [ interferon ], if the interferon induction agent of a low molecular weight compound is developed, possibility that the problem (cost and side effect) which is holding the

steroid medicine for external application and the interferon injection agent by the partial application (external application) will be solvable is high. Some compounds which carry out induction of the interferon until now are well-known. For example, 1 - As substitution-1H-[4 and 5-imidazo c] quinoline-4-amines the 1-isobutyl-1H-[4 and 5-imidazo c] quinoline-4-amine (IMIKIMODO) which is an antiviral -- including, some are known (the Europe patent No. 145340, U.S. Pat. No. 4689338, U.S. Pat. No. 4698348, U.S. Pat. No. 4929624, the Europe patent No. 385630, U.S. Pat. No. 5346905, etc.)

[0006] The interferon induction activity in those men is low, and eosinophile-leucocyte seepage depressant action is not indicated, either. Therefore, a compound with high interferon induction activity is contained, and an external application tablet which suppresses seepage of an eosinophile leucocyte in a skin part is desired.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] Therefore, this invention is to offer the medicine for external application which has the eosinophile-leucocyte seepage depressant action by powerful interferon induction activity, and the outstanding percutaneous absorption, therefore contains a new compound effective in atopic dermatitis etc.

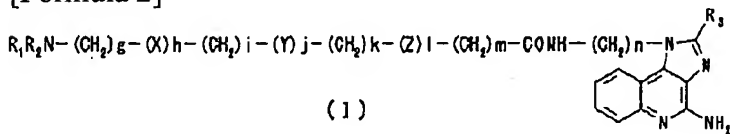
[0008]

[Means for Solving the Problem] this invention which solves the above-mentioned technical problem is as follows.

[0009] The compounds contained in the medicine for external application of this invention are the amide derivative shown by the following formula I, and its acid addition salt which can be permitted in medicine, and in order to demonstrate an effect for these at least, they offer the medicine for external application containing sufficient quantity of dissolution / absorption accelerator.

[0010]

[Formula 2]



[0011] (R1 and R2 express the alkyl group to which carbon numbers 1-6 may branch among Formula I, and R1 and R2 may be set to one, and they may form the ring.) Moreover, either R1 or R2 may be set to one in the arbitrary atoms in X, Y, or a methylene chain, and it may form the ring.

[0012] X and Y -- becoming independent -- an oxygen atom and S (\*\*)-- p (p expresses the integer of 0 to 2.), NR4, CR5=CR6, CR7R8, or the phenylene group that may be replaced is expressed Here, R4, R5, R6, R7, and R8 express independently a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, the amino group, monochrome or the II low-grade alkylation amino group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, the ring machine that may be replaced, or the heterocycle machine which may be replaced.

[0013] Z may express a ring or a heterocycle and may have the low-grade alkyl group, the hydroxyl group, the lower alkoxy group, or a substituent like a halogen.

[0014] R3 expresses a hydrogen atom, the phenyl group which may be replaced, and a low-grade alkyl group. (replaced by a phenyl group, a phenoxy machine, a benzyloxy machine, a lower alkoxy group, the amino group, monochrome or the II low-grade alkylation amino group, the carboxyl group, or the low-grade alkoxy carbonyl group.).

[0015] g, i, and k express the integer of 0 to 6 independently, h, j, and l express 0 or 1 independently, m expresses the integer of 0 to 5 and n expresses the integer of 2 to 12.

As an acid addition salt which can be permitted in medicine, salts, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, a phosphoric acid, an acetic acid, a lactic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a citric acid, a malic acid, a tartaric acid, oxalic acid, methansulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid, are mentioned to the amide derivative shown by Formula I, and it is prepared by the conventional method.

[0016] Although many of amide derivatives shown by Formula I have an asymmetrical carbon in a molecule and it is racemic mixture, it can isolate and use each optically active substance by methods, such as optical resolution and an asymmetric synthesis, if needed.

[0017]

[Embodiments of the Invention] The amide derivative shown by the formula I of this invention and its acid

addition salt (it abbreviates to an acid addition salt hereafter) permitted in medicine can be prescribed for the patient as an atopic dermatitis medical treatment agent.

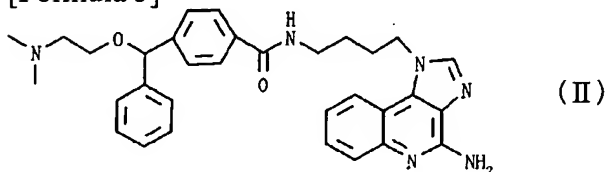
[0018] As for the dosage forms of a medicine for external application, ointment, a cream, a lotion, gel, a pasting agent, a spray, etc. are mentioned. Also in which dosage forms, the additive suitable in the case of manufacture which can be permitted in medicine and tablet can be used. As an additive, an excipient, a binder, a lubricant, disintegrator, a diluent, a flavor agent, a coloring agent, a resolvent, a suspension agent, an emulsifier, a preservative, a buffer, an isotonicizing agent, an ointment basis, oil, a solubilizing agent, an absorption accelerator, adhesives, a spraying agent, etc. are mentioned.

[0019] other diseases on which those operations exert an effect since the amide derivative shown by Formula I and its acid addition salt show eosinophile-leucocyte seepage depressant action, for example, allergic rhinitis, hives, kind pemphigus, and eosinophile-leucocyte nature pustule nature -- a hair follicle -- a useful thing is suggested to flame, asthma, etc. Moreover, since induction of interferon alpha and gamma is carried out powerfully, it is useful also to various cancer diseases and rheumatoid arthritis, such as a multiple myeloma, a renal cancer, a skin malignant tumor, vesical cancer, HEARI cell leukemia, and a chronic myelogenous leukemia. Furthermore, it can be adapted also for various viral diseases, such as B type, C type chronic active hepatitis, herpes simplex nature keratitis, a sexual-organs wart, condyloma acuminatum, herpes, and AIDS.

[0020] The most desirable compound belonging to Formula I is expressed with the following formula.

[0021] N-[4-(4-Amino-1 H-imidazo[4 and 5-c] quinolin-1-yl) butyl]-4-{[2-(dimethylamino) ethoxy] phenylmethyl} benzamide. [0022]

[Formula 3]



[0023] Hereafter, it abbreviates to a compound (II).

[0024] This compound is compounded by the following methods.

[0025] 0.44g (1.47mmol) of alpha-(2-dimethylamino ethoxy)-alpha-phenyl-P-toluic acids is suspended in chloroform 10ml, 0.21ml (2.94mmol) of thionyl chlorides is added, and heating reflux is carried out for 2.5 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure and compounding the rough product of an acid chloride object, 1-(4-amino butyl)-1H-[4 and 5-imidazo c] quinoline-4-amine 0.38g (1.47mmol) is dissolved in the mixed solvent of ethanol 22ml and 15ml of water. After adding 1.47ml of 1N-sodium-hydroxide solution, the chloroform 5ml suspension solution of the acid chloride object acquired previously is added, and it is made to agitate for 20 minutes under ice-cooling. Sodium-hydrogencarbonate solution is filled with reaction mixture, it extracts by the chloroform-methanol (10:1 (v/v)) mixture to a chloroform pan, an organic layer is dried, a solvent is distilled off, and an alumina-column chromatography (chloroform : methanol = 200:1-30:1 (v/v)) refines a residue. Finally it can triturate and separate with the ether and compound (II) 0.44g (0.820mmol) can be obtained as fine sour orange white powder (mp: 110-114 degree C).

[0026] In the basis of a medicine for external application (an ointment, a cream, a lotion, gel), 0.001 to 10%, preferably, the amide derivative shown by Formula I and its acid addition salt are used so that it may become 0.04 - 1%.

[0027] In this invention, the amide derivative shown by Formula I and its acid addition salt face considering as a medicine for external application, and are beforehand dissolved and used for dissolution / absorption accelerator. Dissolution / absorption accelerator of this invention may dissolve a compound in at least 0.01% or more of concentration preferably, and when it is tablet-ized [ and ] as a medicine for external application, it means what may absorb from the skin the amide derivative shown by Formula I, and its acid addition salt. If it puts in another way, dissolution ability and absorbing power can be given to the amide derivative shown by Formula I, and its acid addition salt.

[0028] In addition, what has either dissolution ability or absorbing power is included by the range of dissolution / absorption accelerator of this invention.

[0029] As a result of examining various bases which satisfy the two above-mentioned requirements, the following are mentioned as a dissolution / absorption accelerator.

[0030] 1. Alcohols (Ethanol, 1, 3 Butanediol, Glycerol, Etc.)

2. Higher Fatty Acids (Isostearic Acid, Oleic Acid, Etc.)

3. dissolution / absorption accelerator which has the ratio [ as opposed to 50-1000, and an organic value in 30-1000, and an inorganic value ] of an inorganic value in the field of 0.5-2.0 in an organic conceptual-diagram top -- it is -- for example, carbonic acid -- low-grade -- the alkylenes (propylene-carbonate, ethylene carbonate, etc.); surfactants (sorbitan monolaurate (SP-20), sorbitan monostearate (SP-60), DMSO, etc.); monoglyceride (monostearin acid glyceryl (MGS), monochrome oleic acid glyceryl (MGO))

[0031] 4. In these mixture book specifications, an organic conceptual diagram considers that all other compounds are the derivatives of methane by using the origin of all organic compounds as methane (CH<sub>4</sub>), and a respectively fixed numeric value is set to the carbon number, a substituent, the transformation section, a ring, etc., add the score, calculate an organic value and an inorganic value, and plot this value on drawing which took the organic value on chi shaft and took the inorganic value to the y-axis.

[0032] This organic conceptual diagram is based on Mr. Atsushi Fujita's design, and the detail is KUMAMOTO PHARMACEUTICAL. It is explained to BULLETIN, No. 1, the 1-16th terms (1954), a chemical field, the 11th volume, No. 10, 719 to 725 term (1957), a fragrance journal, No. 34, the 97-111st terms (1979), a fragrance journal, No. 50, the 79-82nd terms (1981)

[0033] Therefore, these reference can be easily asked for the organic conceptual diagram of each compound according to the technique of a publication.

[0034] Dissolution / absorption accelerator used suitable for a compound (II), its organic value, and an inorganic value are shown in Table 1.

[0035]

[Table 1]

表 1 化合物(II)に対し高い溶解性を示す溶解・吸収促進剤の有機性値、無機性値及び有機性値に対する無機性値の比

化合物	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
化合物(II)	630	597	0.95

溶解・吸収促進剤	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
クロタミトン	250	152	0.61
炭酸プロピレン	80	90	1.13
MGS	420	260	0.62
MGO	420	262	0.62
DMSO	80	140	1.75
SP-20	360	445	1.24
SP-60	480	445	0.93

[0036] If the dissolution basis that the organic value mentioned above to the compound (II) and an inorganic value are out of range and generally used on the other hand, for example, a lactic-acid cetyl, a sebacic-acid diethyl, an olive oil, palm oil (migriol 812), etc. are used, solubility is remarkably bad and is not suitable as a dissolution / absorption accelerator.

[0037] These organic values and inorganic values are shown in Table 2.

[0038]

[Table 2]

表 2 化合物(II)に対し難溶解性を示す溶解剤の有機性値、無機性値及び有機性値に対する無機性値の比

化合物	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
化合物(II)	630	597	0.95

溶解・吸収促進剤	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
乳酸セチル	380	160	0.42
セバシン酸ジエチル	280	120	0.42
オリーブオイル	1140	186	0.16
ミグリオール812	780	180	0.23

[0039] In this invention, the solution (inside of the dissolution and an absorption accelerator) containing the amide

**BEST AVAILABLE COPY**

derivative shown by Formula I and its acid addition salt is tablet-sized using a well-known means using the basis of a medicine for external application in the field concerned. As a basis, greasy base (a white vaseline, a liquid paraffin, white beeswax, castor oil, etc.) is mentioned. As for this, it is desirable to combine suitably and to use. [0040] A medicine with the medicine for external application of this invention effective in the additive of the others which can be used for medicines for external application, such as perfume, a coloring agent, antiseptics, and an absorption accelerator like a high-class alkene acid, in addition to the above-mentioned basis, and other skin disease may be contained.

[0041] The process of an ointment which consists of according to one viewpoint of this invention dissolving the amide derivative shown by Formula I and its acid addition salt in dissolution / absorption accelerator, mixing the solution and basis which are obtained, stirring or heating stirring the mixture obtained, cooling subsequently, and obtaining a medicine for external application is offered.

[0042] or [ being the same as having used for the solution of the amide derivative arbitrarily shown by Formula I with one or more additives with this method, and its acid addition salt ] -- or the amount of additions of a different dissolution / absorption accelerator -- a basis -- simultaneously, you may add

[0043] In addition, in the medicine for external application of this invention, although a part of amide derivative shown by Formula I and its acid addition salt may exist as a crystal, it is included also in this case at this invention within the limits.

[0044] The medicine for external application of this invention can be used for the affected part of the skin, applying it to it 1 to 6 times per day.

[0045]

[Example] 5% compound (II) ointment by example 1 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0046] Compound (II) The heating dissolution of the 5g was carried out at 80 degrees C at sorbitan monolaurate (SP-20) 25g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of the 70g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0047] 1% compound (II) ointment by example 2 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0048] Compound (II) The heating dissolution of the 1g is carried out at 80 degrees C at sorbitan monolaurate (SP-20) 10g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of the 89g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0049] 0.2% compound (II) ointment by example 3 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0050] Compound (II) The heating dissolution of the 0.2g is carried out at 80 degrees C at sorbitan monolaurate (SP-20) 10g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of the 89.8g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0051] 0.04% compound (II) ointment by example 4 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0052] Compound (II) The heating dissolution of the 0.04g is carried out at 80 degrees C at sorbitan monolaurate (SP-20) 10g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of the 89.96g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0053] 0.008% compound (II) ointment by example 5 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0054] Compound (II) The heating dissolution of the 0.008g is carried out at 80 degrees C at sorbitan monolaurate (SP-20) 10g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of the 89.992g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0055] 1% compound (II) ointment by example 6 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0056] Compound (II) The heating dissolution of the 1g is carried out at 80 degrees C at sorbitan monostearate (SP-60) 10g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of 5g (it abbreviates to HCO-10 hereafter) of polyoxyethylene (10) hardening castor oil, and the 84g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0057] 1% compound (II) ointment by example 8 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0058] Compound (II) The heating dissolution of the 1g is carried out at 80 degrees C at monostearin acid glyceryl (MGS) 10g (A liquid). HCO-10 A liquid was added to what carried out the heating dissolution of 5g and the 84g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0059] 1% compound (II) ointment by example 9 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0060] Compound (II) The heating dissolution of the 1g is carried out at 80 degrees C at monochrome oleic acid glyceryl (MGO) 10g (A liquid). HCO-10 A liquid was added to what carried out the heating dissolution of 5g and the 84g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0061] 1% compound (II) ointment by example 10 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0062] Compound (II) The heating dissolution of the 1g was carried out at 70 degrees C at 1 and 3-butanediol 5g (A liquid). on the other hand -- 3g [ of stearin acid ], and stearyl-alcohol 0.5g, yellow-bees-wax 0.5g, glyceryl monostearate 3g, and HCO-10 0.5g, sebacic-acid diethyl 0.25g, and 86.25g of white vaselines -- 70-degree C warming -- it dissolved in the bottom and mixed uniformly (B liquid) next, B liquid -- 60-degree C warming -- stirring in the bottom, A liquid was added and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling to a room temperature

[0063] 1% compound (II) ointment by example 11 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0064] Compound (II) 1g was dissolved by the mixed solution (sorbitan monolaurate (SP-20) 5g and crotamiton 2g) heated at 80 degrees C (A liquid). HCO-10 A liquid was added to what carried out the heating dissolution of 5g and the 87g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0065] 1% compound (II) cream by example 12 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0066] Compound (II) They are benzyl alcohol 2g, cetyl alcohol 2.2g, stearyl-alcohol 3.1g, and Polysorbate60 after the dissolution and under 80 degrees C in 10g of isostearic acid which heated 1g at 80 degrees C. 2.55g and sorbitan monostearate 0.45g were added, and the stirring dissolution was carried out (A liquid). on the other hand -- glycerol 2g, methylparaben 0.2g, propylparaben 0.02g, and 76.48g of purified waters -- 80-degree C warming -- it dissolved in the bottom and mixed uniformly (B liquid) A liquid and B liquid were warmed to the almost same temperature (75 degrees C), B liquid was added to A liquid, and mixture (12000rpm) was carried out for 10 minutes by Ace Homogenizer (AM-3) (NIPPON SEIKI factory). Subsequently, it mixed for 15 minutes by low rotation, carrying out water cooling.

[0067] 1% compound (II) lotion by example 13 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0068] Compound (II) 1g was dissolved by 1 and 3-butanediol 69g heated at 70 degrees C, and 30g of purified waters was added and stirred.

[0069] 1% compound (II) lotion by example 14 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0070] Compound (II) 1g was dissolved by 1 and 3-butanediol 49g heated at 70 degrees C, and 50g of purified waters was added and stirred.

[0071] 1% compound (II) lotion by example 15 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0072] Compound (II) 1g was dissolved by sorbitan monolaurate (SP-20) 10g heated at 70 degrees C, and 89g of liquid paraffins was added and stirred.

[0073] 1% compound (II) ointment by example of comparison 1 this invention was adjusted by the following component and methods.

[0074] Compound (II) About 1g, it is migriol 812. It heated and suspended at 80 degrees C in 10g (A liquid). A liquid was added to what carried out the heating dissolution of the 89g of the white vaselines at 80 degrees C, and it stirred for 10 minutes, and it mixed, cooling subsequently to a room temperature.

[0075] Next, the percutaneous absorption examination about the ointment of this invention and a pharmacological test are described.



[0076] As a result of carrying out the fixed quantity of the amount of IFN(s) by the ELISA method about an interferon induction activity compound (II) using a Homo sapiens interferon alpha measurement kit (Otsuka Pharmaceutical) and a Homo sapiens interferon gamma measurement kit (BioSource International), having high interferon induction activity was checked.

[0077] The percutaneous absorption (1) test-method animal purchased the 4-weeks old hairless mouse (male) from Japanese Clare, Inc., and presented the post-experiment of the habituation period for one week with it.

[0078] The percutaneous absorption experiment was conducted according to Tomohiro Hikima's and others method (126 Vol. pharmaceuticals, 55 (2), 122- 1995).

[0079] The regions-of-back skin of a mouse was cut off in the state of the unhurt skin (intact skin), and it attached in vertical-mold 2 cell type film transparency experiment equipment (VIDREZX). The ointment (300mg) adjusted by the method of an example 2, an example 8, and the example 1 of comparison was added on the skin of a donor cell, and PBS containing penicillin (50 U/ml) and streptomycin (50microg/(ml)) was filled in the receptor cell. The receptor solution was maintained at constant temperature (37 degrees C), and the transparency experiment was conducted. It was made with time 100microl sampling from the sample mouth, and the fixed quantity of the medicine was carried out by HPLC.

[0080] It asked for the medicine skin transmission rate from this result.

[0081] (2) It was checked that the percutaneous absorption in which the tablet of an example 2 and an example 8 was excellent as shown in a result table 3 is shown.

[0082]

[Table 3]

表 3 薬物皮膚透過性

投与薬物	インタクトスキン 化合物 ( I ) 透過速度 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> /hr )
実施例 2	0. 4 7 8
実施例 8	0. 4 5 0
比較例 1	0. 0 3 2

[0083] A skin eosinophile-leucocyte seepage depressant action mouse skin eosinophile-leucocyte seepage model investigates the eosinophile-leucocyte seepage depressor effect of this tablet.

[0084] (1) The test-method \*\* animal breeding method animal purchases a 4-weeks old Balb/c mouse (male) from Japanese Clare, Inc., and is the room temperature of 23\*\*2 degrees C, and 50\*\*10% (the experiment was presented after the habituation period for one week or more under the conditions of lighting time (8:00 - 20:00).) of humidity. All experiments were conducted under un-abstaining from food, and water and feed were made to take in freely during the experiment period after subject object medication (weight at the time of an experiment : 18-32g).

[0085] \*\* Sensitization and tick extract of the amount of inducement proteins of 10mg - 3.8ml of RO water and 1.2ml of physiological salines were added to Dp (Cosmobio ), and the solution (undiluted solution) with an amount [ of protein ] of 2mg [ /ml ] was prepared. What added 1/40 capacity of weir fungus liquid on the 100th in the solution which prepared the undiluted solution in the 500microg [ /ml ] amount of protein in the physiological saline was used as the sensitization solution. Sensitization was performed hypodermically [ of the cervix of a mouse ] by doing 200microl medication of this solution using my JIEKUTA (TERUMO CORP. make). 3 times sensitization was performed every seven days including first time sensitization by this sensitization method.

[0086] Inducement was performed by using my JIEKUTA (TERUMO CORP. make) and doing 50microl medication of the tick antigen solution prepared to 200microg [ /ml ] protein concentration into a regions-of-back hide, by the physiological saline 21 days after first time sensitization.

[0087] \*\* The mouse was slaughtered by cervical-vertebra luxation observation inducement hours [ 48 hours ] after skin recovery and the pathology sample, and the skin was cut for 1cm around focusing on the portion which stripped off and carried out marking of the skin in back. The collected skin was put into the neutral formalin buffer solution (15ml centrifugation tube use of Corning) 10%, was left at the room temperature the 1st day or more, and was fixed. The fixed skin performed Luna dyeing after paraffin section creation according to the conventional method (logging was perpendicularly performed to the body axis by two places, the center of a skin sample, and the head side 2mm upper part). Observation of a sample is an optical microscope (400 times), and measured the



number of eosinophile leucocytes per 1cm of intercept.

[0088] The suppression by the medicine (test compound) was computed from the following formulas.

[0089]

[Equation 1]

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{基材投与群の好酸球数} - \text{被験化合物投与群の好酸球数}}{\text{基材投与群の好酸球数}} \times 100$$

[0090] \*\* The ointment of the manufacture examples 3-5 of each test drug was used. Moreover, the medicine for external application of the valeric-acid betamethasone used 0.12% Rinderon V ointment (Shionogi Pharmaceuticals) as it was.

[0091] \*\* The medication method dermal administration (closed dressing method : Occlusive dressing technique (ODT))

Anesthesia of the mouse was carried out, and it carried out depilating of the center of regions of back so that the skin might not be damaged by electric hair clipper. The mark was beforehand put on the portion which hits the inducement part of the center of regions of back by oily magic. By pre-medication, after inducement was applied for 2cm around focusing on the inducement portion for 3cm around focusing on the portion on which the application of a medicine (test compound) put the mark in back. Furthermore, the non-\*\*\*\* sheet made from polyethylene was carried, and it fixed on the elasticity tape (Johnson & Johnson MEDICAL INC : ERASUKOCHIN) so that the application section might be covered. The control group applied only the base material.

[0092] The dose considered as 50 mg/day per animal, and the medication schedule pitched in successive games for four days from the inducement previous day, as shown below.

[0093] Inducement beforehand day -> Inducement day (immediately after inducement) -> Inducement next day (a total of 3 times)

(2) The depressor effect to the tick inducement mouse skin eosinophile-leucocyte seepage reaction of each test drug of the result example 3 - 5 or 0.12% valeric-acid betamethasone ointment is shown in Table 4. The ointment of examples 3 and 4 suppressed eosinophile-leucocyte seepage on a par with valeric-acid betamethasone ointment (steroid) (Table 4).

[0094]

[Table 4]

表4 ダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果

投与薬物及び投与量	例数	好酸球数 (個/cm)	抑制率 (%)
非感作動物			
非惹起	3	12.0 ± 3.0	—
感作動物			
ダニ惹起			
基材軟膏	8	1114.3 ± 155.1	—
実施例3	8	316.9 ± 110.2	71.6
実施例4	8	170.0 ± 33.2	84.7
実施例5	7	542.7 ± 165.9	51.3
甘草酸ヘキサゲル軟膏	8	128.6 ± 40.3	88.5

惹起2日後の好酸球数を各群 mean ± S. E. で示した。

[0095]

[Effect of the Invention] A new external application tablet is obtained by this invention as mentioned above. The amide derivative contained in this tablet has a powerful interferon (alpha, gamma) induction operation, and is useful for the treatment of atopic dermatitis by especially skin eosinophile-leucocyte seepage depressor effect.

[Translation done.]

BEST AVAILABLE COPY

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

OPERATION

---

Possibility that (cost and a side effect) will be solvable is high. Some compounds which carry out induction of the interferon until now are well-known. For example, 1 - As substitution-1H-[4 and 5-imidazo c] quinoline-4-amines the 1-isobutyl-1H-[4 and 5-imidazo c] quinoline-4-amine (IMIKIMODO) which is an antiviral -- including, some are known (the Europe patent No. 145340, U.S. Pat. No. 4689338, U.S. Pat. No. 4698348, U.S. Pat. No. 4929624, the Europe patent No. 385630, U.S. Pat. No. 5346905, etc.)

[0006] The interferon induction activity in those men is low, and eosinophile-leucocyte seepage depressant action is not indicated, either. Therefore, a compound with high interferon induction activity is contained, and an external application tablet which suppresses seepage of an eosinophile leucocyte in a skin part is desired.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

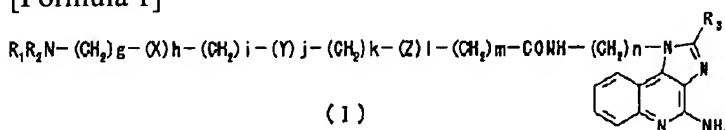
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The amide derivative shown by the following formula I and its acid addition salt which can be permitted in medicine, dissolution / absorption accelerator, and the medicine for external application which consists of a basis.

[Formula 1]



(R1 and R2 express the alkyl group to which carbon numbers 1-6 may branch among Formula I, and R1 and R2 may be set to one, and they may form the ring.) Moreover, either R1 or R2 may be set to one in the arbitrary atoms in X, Y, or a methylene chain, and it may form the ring. X and Y -- becoming independent -- an oxygen atom and S (\*\*) -- p (p expresses the integer of 0 to 2.), NR4, CR5=CR6, CR7R8, or the phenylene group that may be replaced is expressed Here, R4, R5, R6, R7, and R8 express independently a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, the amino group, monochrome or the JI low-grade alkylation amino group, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, the ring machine that may be replaced, or the heterocycle machine which may be replaced. Z may express a ring or a heterocycle and may have the low-grade alkyl group, the hydroxyl group, the lower alkoxy group, or a substituent like a halogen. R3 expresses a hydrogen atom, the phenyl group which may be replaced, and a low-grade alkyl group (replaced by a phenyl group, a phenoxy machine, a benzyloxy machine, a lower alkoxy group, the amino group, monochrome or the JI low-grade alkylation amino group, the carboxyl group, or the low-grade alkoxy carbonyl group.). g, i, and k express the integer of 0 to 6 independently, h, j, and l express 0 or 1 independently, m expresses the integer of 0 to 5 and n expresses the integer of 2 to 12.

[Claim 2] The medicine for external application according to claim 1 whose content in the medicine for external application of an amide derivative according to claim 1 and its acid addition salt which can be permitted in medicine is 0.001 - 10% (w/w).

[Claim 3] dissolution / absorption accelerator which may dissolve an amide derivative according to claim 1 and its acid addition salt which can be permitted in medicine -- alcohols (ethanol --) /, such as ethylene glycol, a propylene glycol, 1, 3 butanediol, and a glycerol Or higher fatty acids (isostearic acid, oleic acid, etc.) and/ or In the organic conceptual-diagram top defined as the text The medicine for external application according to claim 1 or 2 to which an organic value is characterized by the thing which is chosen from dissolution / absorption accelerator which has the ratio [ as opposed to 50-1000, and an organic value in 30-1000, and an inorganic value ] of an inorganic value in the field of 0.5-2.0, and which contain a kind at least.

[Claim 4] A medicine for external application given in any 1 term of the claims 1-3 whose contents in the medicine for external application of dissolution / absorption accelerator are 0.1 - 70% (w/w).

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-222432

(43)公開日 平成11年(1999) 8 月17日

(51)IntCl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/435	ADA	A 6 1 K 31/435	ADA
	ABF		ABF
	AED		AED
9/06		9/06	G
// C 0 7 D 471/04	1 0 5	C 0 7 D 471/04	1 0 5 Z
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 9 頁)			

(21)出願番号 特願平10-21652

(22)出願日 平成10年(1998) 2 月 3 日

(71)出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目44番 1 号

(72)発明者 飯塚 貴夫

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 藤波 亮一

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72)発明者 渡辺 英二

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インターフェロンを誘起するアミド誘導体を含有する外用剤

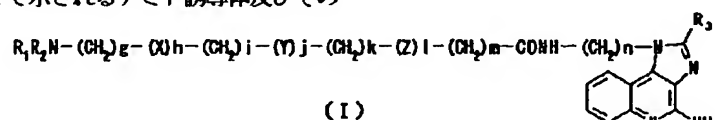
(57)【要約】

【課題】アトピー性皮膚炎などの治療剤として有用な、新規なアミド誘導体を含有する外用剤の提供。

【解決手段】下記式 I で示されるアミド誘導体及びその

医薬的に許容しうる酸付加塩と溶解・吸収促進剤、及び基剤よりなる外用剤。

【化1】

(式中、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は低級アルキル基等、XとYは独立して酸素原子、NR<sub>4</sub>、CR<sub>5</sub>等(R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は独立して水素、芳香環等)、Zは芳香環または複素環、R<sub>3</sub>は水

素、低級アルコキシ基等、g、i、kは独立して0～6の整数、h、j、lは独立して0または1の整数、mは0～5の整数、nは2～12の整数をそれぞれ表す。)

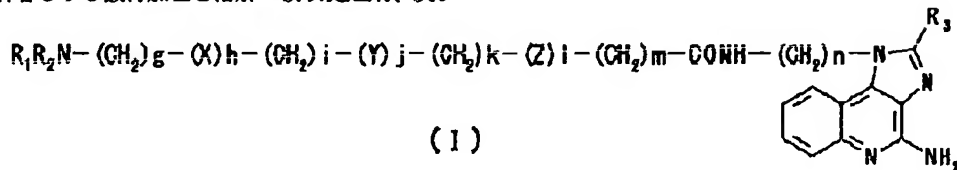
BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容しうる酸付加塩と溶解・吸収促進剤、及び\*

\*基剤よりなる外用剤。

【化1】



(式I中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は炭素数1から6の分岐していてもよいアルキル基を表し、またR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一つになって環を形成していてもよい。またR<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>のどちらかが、X、Yあるいはメチレン鎖中の任意の原子と一つになって環を形成していてもよい。XおよびYは独立して、酸素原子、S(O)<sub>p</sub> (pは0から2の整数を表す。)、NR<sub>4</sub>、CR<sub>5</sub>=CR<sub>6</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>あるいは置換されていてもよいフェニレン基を表す。ここで、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は独立して、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい芳香環基、あるいは置換されていてもよい複素環基を表す。Zは芳香環または複素環を表し、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基あるいはハロゲンのような置換基を有していてもよい。R<sub>3</sub>は水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基(フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシル基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。)を表す。g、iおよびkは独立して0から6の整数を表し、h、jおよびlは独立して0または1を表し、mは0から5の整数を、nは2から12の整数を表す。)

【請求項2】請求項1に記載のアミド誘導体及びその医薬的に許容しうる酸付加塩の外用剤中における含量が0.001~10% (w/w)である請求項1に記載の外用剤。

【請求項3】請求項1に記載のアミド誘導体及びその医薬的に許容しうる酸付加塩を溶解しうる溶解・吸収促進剤がアルコール類(エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3ブタンジオール、グリセリン等)および/または、高級脂肪酸(イソステアリン酸、オレイン酸等)および/または、本文に定義する有機概念図上において有機性値が30~1000、無機性値が50~1000、有機性値に対する無機性値の比が0.5~2.0の領域内にある溶解・吸収促進剤から選ばれた少なくとも一種を含有することを特徴とする請求項1または2記載の外用剤。

【請求項4】溶解・吸収促進剤の外用剤中における含量が、0.1~70% (w/w)である請求項1~3のい※50

10※いずれか1項に記載の外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、強力にインターフェロンを誘起し、皮膚好酸球浸潤反応を抑制するアトピー性皮膚炎などの治療剤として有用な新規なアミド誘導体を含有する外用剤である。

## 【0002】

【従来の技術】アトピー性皮膚炎の治療には、従来より基本的にステロイド剤の外用と抗ヒスタミン剤あるいは抗アレルギー剤の内服が行われており、その他、減感作療法、アレルゲン(ダニ・食物)除去療法、PUVA(ソラレンー長波長紫外線照射)療法、細菌ワクチン療法などが試みられている。しかし、いずれも決め手となるものではなく、特にステロイド外用剤は、切れ味は良いが長期連投による皮膚の萎縮・毛細血管拡張・潮紅・紫斑・易感染性などの副作用が問題となっている。

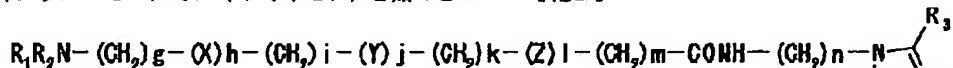
【0003】最近、アトピー性皮膚炎治療の方向はステロイドから作用メカニズムが新規なサイトカイン療法に向かいつつある(中川秀巳,臨床免疫,27[supple 16] 59-602,1995,小林祥子ら,臨床免疫,27,[supple 16] 603-609,1995)。アトピー性皮膚炎患者においては、Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスの不均衡すなわちTh2細胞優位の状態にあり、Th2細胞からのインターロイキン-4やインターロイキン-5などのサイトカインの産生増大の結果、IgE産生や好酸球等の炎症細胞の分化・増殖・浸潤を増強し炎症が惹起されるという説が有力となっている。一般に、感作されたヒトの皮膚に抗原を投与すると投与直後と4~8時間後に最大となり24~48時間持続する皮膚反応が生じる。前者を即時型反応(IgE-肥満細胞が関与)、後者を遅発型アレルギー反応と呼ぶ。特に遅発型反応は喘息を含むアレルギー疾患の病態と密接な関係があると指摘されている。遅発型反応のメカニズムは永らく不明であったが、今日ではIgE-肥満細胞が関与するI型アレルギー反応における時間的に遅れた相、すなわちlate phase reaction of the type I allergyであり、Th2ヘルパー細胞優位による好酸球浸潤が深く関わっていると考えられるようになった(黒沢元博,臨床免疫,27(5),564-574,1995)。Th1ヘルパー細胞とTh2ヘルパー細胞のバランスはインターフェロンによって調節されており、インターフェロ

3

ン( $\alpha$ ,  $\gamma$ )はTh0細胞のTh1細胞への分化を促進する。従って、Th2細胞優位を是正するインターフェロン( $\alpha$ ,  $\gamma$ )がアトピー性皮膚炎の治療に試みられるようになってきた。

【0004】インターフェロン療法はリコンビナントなインターフェロン $\alpha$  (Paukkonen K.et.al.:Act. a. Derm. Venereol.73,141-142,1993)やインターフェロン $\gamma$  (Hanifin J.M.:J.Am.Dermatol.28,189-197,1993, Nishioka K.et.al.:J.Dermatol.22(3),181-185,1995)の皮下注射であり、皮膚症状の改善と血中好酸球数の減少が報告されている。インターフェロンは免疫強化作用を有するのでステロイドでよく認められる易感染性等の副作用は認められない。しかし、高コストであることと別の副作用(発熱、感冒様症状、頭痛)が発現するという点でまだ満足できる薬物とは言えない。

【0005】インターフェロンそれ自身はまだ幾つかの問題を残しているが、低分子化合物のインターフェロン誘起剤が開発されればその局所適用（外用）によってステロイド外用剤及びインターフェロン注射剤の抱えている問題（コストと副作用）を解決できる可能性は高い。これまでインターフェロンを誘起する化合物が幾つか公知となっている。例えば、1-置換-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン類としては、抗ウイルス剤である1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4, 5-c〕キノリン-4-アミン（イミキモド）を始めと\*



(1)

【0011】(式I中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は炭素数1から6の分岐していてもよいアルキル基を表し、またR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は一つになって環を形成していてもよい。またR<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>のどちらかが、X、Yあるいはメチレン鎖中の任意の原子と一つになって環を形成していてもよい。

【0012】XおよびYは独立して、酸素原子、S(O)<sub>p</sub> (pは0から2の整数を表す。)、NR<sub>4</sub>、CR<sub>5</sub>=CR<sub>6</sub>、CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>あるいは置換されていてもよいフェニレン基を表す。ここで、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は独立して、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい芳香環基、あるいは置換されていてもよい複素環基を表す。

【0013】Zは芳香環または複素環を表し、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基あるいはハロゲンのような置換基を有していてもよい。

【0014】R<sub>3</sub>は水素原子、置換されていてもよいフェニル基、低級アルキル基（フェニル基、フェノキシ ※50

4

\* して幾つか知られている（欧州特許第145340号、米国特許第4689338号、米国特許第4698348号、米国特許第4929624号、欧州特許第385630号、米国特許第5346905号等）。

【0006】それらのヒトでのインターフェロン誘起活性は低く、また好酸球浸潤抑制作用も記載されていない。したがって、高いインターフェロン誘起活性を持つ化合物を含有し、皮膚局所において好酸球の浸潤を抑制する外用製剤が望まれる。

10 【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、強力なインターフェロン誘起活性による好酸球浸潤抑制作用と優れた経皮吸収性を有し、従ってアトピー性皮膚炎などに有効な新規な化合物を含有する外用剤を提供することにある。

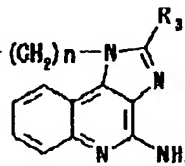
**【0008】**

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決する本発明は以下の通りである。

【0009】本発明の外用剤に含まれる化合物は下記式  
20 Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容しうる  
酸付加塩であり、これらを少なくとも効果を発揮するた  
めに十分な量の溶解・吸収促進剤を含有する外用剤を提  
供する。

【0010】

【化2】



※基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノあるいはジ低級アルキル置換アミノ基、カルボキシ基、あるいは低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。)を表す。

【0015】g、iおよびkは独立して0から6の整数を表し、h、jおよびlは独立して0または1を表し、mは0から5の整数を表し、nは2から12の整数を表す。）

40 式Iで示されるアミド誘導体に医薬的に許容しうる酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸などの塩が挙げられ、常法により調製される。

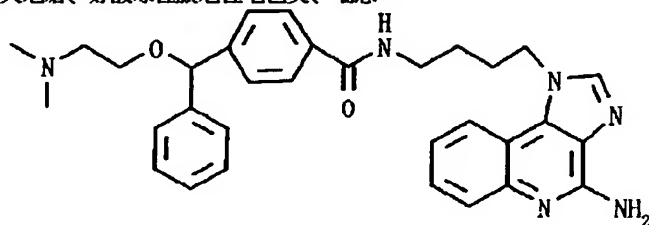
【0016】式Iで示されるアミド誘導体の多くは、分子内に不斉炭素有しラセミ混合物であるが、必要に応じて光学分割、不斉合成などの方法によって各光学活性体を単離し、利用することが可能である。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明の式Iで示されるアミド誘導体及びその医薬的に許容される酸付加塩（以下、酸付加塩と略す）は、アトピー性皮膚炎治療剤として投与することができる。

【0018】外用剤の剤形は、軟膏、クリーム、ローション、ゲル剤、貼付剤、スプレーなどが挙げられる。いずれの剤形においても、調製の際に適当な医薬・製剤的に許容しうる添加物を用いることができる。添加物としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、希釈剤、風味剤、着色剤、溶解剤、懸濁剤、乳化剤、保存剤、緩衝剤、等張化剤、軟膏基剤、オイル、溶解補助剤、吸収促進剤、接着剤、噴霧剤などが挙げられる。

【0019】式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩は、好酸球浸潤抑制作用を示すことから、それらの作用が効果を及ぼす他の疾患、たとえばアレルギー性鼻炎、じん麻疹、類天疱瘡、好酸球性膿疱性毛包炎、喘息\*



(II)

【0023】以下、化合物(II)と略す。

【0024】この化合物は、例えば、以下の方法により合成される。

【0025】 $\alpha$ -(2-ジメチルアミノエトキシ)- $\alpha$ -フェニル- $\beta$ -トルイル酸0.44g (1.47mmol)をクロロホルム10mlに懸濁し、塩化チオニル0.21ml (2.94mmol)を加え、2.5時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、酸クロライド体の粗生成物を合成した後、1-(4-アミノブチル)-1H-イミダゾ

[4,5-c]キノリン-4-アミン0.38g (1.47mmol)をエタノール22mlと水15mlの混合溶媒に溶解し、1N-水酸化ナトリウム水溶液1.47mlを加えた後、氷冷下で先に得られた酸クロライド体のクロロホルム5ml懸濁溶液を加え、20分間攪拌させる。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムさらにクロロホルム-メタノール(10:1(v/v))混液で抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=200:1~30:1(v/v))で精製する。最後にエーテルでトリチュレートして回収し、化合物(II)0.44g (0.820mmol)を微粒白色粉末(m.p.:110~114℃)として得ることができる。

【0026】式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩は、外用剤(軟膏剤、クリーム、ローション、ゲル剤)の基剤中で0.001~10%、好ましくは0.04~1%になるように用いられる。

【0027】この発明では、式Iで示されるアミド誘導体\*

\*などに有用であることが示唆される。また、インターフェロン $\alpha$ 、 $\gamma$ を強力に誘起することから、多発性骨髄腫、腎癌、皮膚悪性腫瘍、膀胱癌、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性白血病などの各種癌疾患と慢性関節リウマチにも有用である。さらに、B型、C型慢性活動性肝炎、単純ヘルペス性角膜炎、性器疣、尖圭コンジローマ、帯状疱疹、AIDSなどの各種ウイルス性疾患にも適応可能である。

【0020】式Iに属する最も好ましい化合物は次式で表される。

【0021】N-[4-(4-Amino-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)butyl]-4-[(2-(dimethylamino)ethoxy)phenylmethyl]benzamide

【0022】

【化3】

※体及びその酸付加塩が外用剤とするに際して、予め溶解・吸収促進剤に溶解して用いられる。この発明の溶解・吸収促進剤とは、好ましくは化合物を少なくとも0.01%以上の濃度に溶解しうるもので、かつ外用剤として製剤化された際に式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩を皮膚から吸収しうるものを意味する。換言すれば式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩に溶解能と吸収能を付与しうるものである。

【0028】なお、溶解能または吸収能の一方のみを有するものも、この発明の溶解・吸収促進剤の範囲に含まれるものである。

【0029】上記2つの要件を満たす基剤を種々検討した結果、次のものが溶解・吸収促進剤として挙げられる。

【0030】1. アルコール類(エタノール、1,3ブタンジオール、グリセリン等)

2. 高級脂肪酸(イソステアリン酸、オレイン酸等)

3. 有機概念図上において有機性値が30~1000、無機性値が50~1000、有機性値に対する無機性値の比が0.5~2.0の領域内にある溶解・吸収促進剤で、例えば、炭酸低級アルキレン類(炭酸プロピレン、炭酸エチレン等);界面活性剤(ソルビタンモノラウレート(SP-20)、ソルビタンモノステアレート(SP-60)、DMSO等);モノグリセリド(モノステアリン酸グリセリル(MGS)、モノオレイン酸グリセリル(MGO));クロタミトン。

【0031】4. これらの混合物



本明細書において、有機概念図とは、すべての有機化合物の根源をメタン ( $\text{CH}_4$ ) とし、ほかの化合物はすべてメタンの誘導体とみなしてその炭素数、置換基、変態部、環などにそれぞれ一定の数値を設定し、そのスコアを加算して有機性値及び無機性値を求め、この値を有機性値をx軸、無機性値をy軸にとった図上にプロットしていくものである。

【0032】この有機概念図は藤田穆氏の考案によるものであり、その詳細はKUMAMOTO PHARMACEUTICAL BULLETIN, 第1号、第1～1016項(1954年)、化学の領域、第11巻、第10\*

\*号、719～725項(1957年)、フレグランスジャーナル、第34号、第97～111項(1979年)、フレグランスジャーナル、第50号、第79～82項(1981年)などに説明されている。

【0033】従って、各化合物の有機概念図はこれらの文献に記載の手法に従って、容易に求めることができる。

【0034】化合物(II)に好適に用いられる溶解・吸収促進剤とその有機性値と無機性値を表1に示す。

【0035】

表1 化合物(II)に対し高い溶解性を示す溶解・吸収促進剤の有機性値、無機性値及び有機性値に対する無機性値の比

化合物	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
化合物(II)	630	597	0.95

溶解・吸収促進剤	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
クロタミトン	250	152	0.61
炭酸プロピレン	80	90	1.13
MGS	420	260	0.62
MGO	420	262	0.62
DMSO	80	140	1.75
SP-20	360	445	1.24
SP-60	480	445	0.93

【0036】一方、化合物(II)に上述した有機性値および無機性値の範囲外で、一般的に使用される溶解基

剤、例えば乳酸セチル、セバシン酸ジエチル、オリーブオイル、ヤシ油(ミグリオール812)等を用いると溶解性が著しく悪く、溶解・吸収促進剤として適さない。※

※【0037】これらの有機性値と無機性値を表2に示す。

【0038】

【表2】

表2 化合物(II)に対し難溶性を示す溶解基剤の有機性値、無機性値及び有機性値に対する無機性値の比

化合物	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
化合物(II)	630	597	0.95

溶解・吸収促進剤	有機性値	無機性値	無機性値/有機性値
乳酸セチル	380	160	0.42
セバシン酸ジエチル	280	120	0.42
オリーブオイル	1140	186	0.16
ミグリオール812	780	180	0.23

【0039】この発明では、式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩を含有する溶液(溶解、吸収促進剤中)を、外用剤の基剤を用いて当該分野で公知の手段を★50

★用いて製剤化される。基剤としては、油脂性基剤(白色ワセリン、流動パラフィン、サラシミツロウ、ひまし油等)が挙げられる。これは、適宜組み合わせる用いるの

が好ましい。

【0040】この発明の外用剤は、上記基剤に加えて、香料、着色剤、防腐剤、高級アルケン酸のような吸収促進剤など外用剤に使用しうる他の添加物や、他の皮膚疾患に有効な薬剤が含まれてもよい。

【0041】この発明の1つの観点によれば、式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩を溶解・吸収促進剤に溶解し、得られる溶液と基剤とを混合し、得られる混合物を攪拌または加熱攪拌し、ついで冷却して外用剤を得ることからなる軟膏剤の製法が提供される。

【0042】この方法で1以上の添加剤と、任意に、式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩の溶液に用いたのと同じかまたは異なる溶解・吸収促進剤の追加量とを、基剤と同時に加えてもよい。

【0043】なお、この発明の外用剤においては、式Iで示されるアミド誘導体及びその酸付加塩が一部結晶として存在する場合があるが、この場合もこの発明範囲内に包含される。

【0044】この発明の外用剤は皮膚の患部に1日1～6回塗布して使用する事ができる。

【0045】

【実施例】実施例1

本発明による5%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0046】化合物(II)5gを、ソルビタンモノラウレート(SP-20)25gに80℃で加熱溶解した(A液)。白色ワセリン70gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0047】実施例2

本発明による1%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0048】化合物(II)1gを、ソルビタンモノラウレート(SP-20)10gに80℃で加熱溶解する(A液)。白色ワセリン89gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0049】実施例3

本発明による0.2%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0050】化合物(II)0.2gを、ソルビタンモノラウレート(SP-20)10gに80℃で加熱溶解する(A液)。白色ワセリン89.8gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0051】実施例4

本発明による0.04%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0052】化合物(II)0.04gを、ソルビタンモノラウレート(SP-20)10gに80℃で加熱溶解

する(A液)。白色ワセリン89.96gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0053】実施例5

本発明による0.008%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0054】化合物(II)0.008gを、ソルビタンモノラウレート(SP-20)10gに80℃で加熱溶解する(A液)。白色ワセリン89.992gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0055】実施例6

本発明による1%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0056】化合物(II)1gを、ソルビタンモノステアレート(SP-60)10gに80℃で加熱溶解する(A液)。ポリオキシエチレン(10)硬化ひまし油(以下、HCO-10と略す)5g、白色ワセリン84gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0057】実施例8

本発明による1%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0058】化合物(II)1gを、モノステアリン酸グリセリル(MGS)10gに80℃で加熱溶解する(A液)。HCO-10 5g、白色ワセリン84gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0059】実施例9

本発明による1%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0060】化合物(II)1gを、モノオレイン酸グリセリル(MGO)10gに80℃で加熱溶解する(A液)。HCO-10 5g、白色ワセリン84gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

【0061】実施例10

本発明による1%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0062】化合物(II)1gを、1,3-ブタンジオール5gに70℃で加熱溶解した(A液)。一方、ステアリン酸3g、ステアリルアルコール0.5g、ミツロウ0.5g、グリセリルモノステアレート3g、HCO-10 0.5g、セバシン酸ジエチル0.25g、白色ワセリン86.25gを70℃の加温下で溶解し均一に混合した(B液)。次に、B液を60℃の加温下で攪拌しながらA液を加え10分間攪拌し、室温に冷却しながら混合した。

【0063】実施例11

本発明による1%化合物(II)軟膏を以下の成分・方法

により調整した。

【0064】化合物(II) 1gを、80℃で加熱したソルビタンモノラウレート(SP-20) 5gとクロタミトン2gの混合溶液で溶解した(A液)。HCO-105g、白色ワセリン87gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

#### 【0065】実施例12

本発明による1%化合物(II) クリームを以下の成分・方法により調整した。

【0066】化合物(II) 1gを、80℃で加熱したイソステアリン酸10gで溶解後、80℃でベンジルアルコール2g、セチルアルコール2.2g、ステアリアルアルコール3.1g、Polysorbate 60 2.55g、ソルビタンモノステアレート0.45gを添加し攪拌溶解した(A液)。一方、グリセリン2g、メチルパラベン0.2g、プロピルパラベン0.02g、精製水76.48gを80℃の加温下で溶解し均一に混合した(B液)。A液、B液をほぼ同じ温度(75℃)に加温し、A液にB液を加えAce Homogenizer(AM-3)(日本精機製作所)で10分間混合(12000rpm)した。次いで、水冷しながら低回転で15分間混合した。

#### 【0067】実施例13

本発明による1%化合物(II) ローションを以下の成分・方法により調整した。

【0068】化合物(II) 1gを、70℃で加熱した1,3-ブタンジオール69gで溶解し、精製水30gを加え攪拌した。

#### 【0069】実施例14

本発明による1%化合物(II) ローションを以下の成分・方法により調整した。

【0070】化合物(II) 1gを、70℃で加熱した1,3-ブタンジオール49gで溶解し、精製水50gを加え攪拌した。

#### 【0071】実施例15

本発明による1%化合物(II) ローションを以下の成分・方法により調整した。

【0072】化合物(II) 1gを、70℃で加熱したソ\*

表3 薬物皮膚透過性

投与薬物	インタクトスキン 化合物(I) 透過速度 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> /hr)
実施例2	0.478
実施例8	0.450
比較例1	0.032

\*ルビタンモノラウレート(SP-20) 10gで溶解し、流動パラフィン89gを加え攪拌した。

#### 【0073】比較例1

本発明による1%化合物(II) 軟膏を以下の成分・方法により調整した。

【0074】化合物(II) 1gを、ミグリオール812 10gに80℃で加熱し懸濁した(A液)。白色ワセリン89gを80℃で加熱溶解したものにA液を加え10分間攪拌し、次いで室温に冷却しながら混合した。

10 【0075】次にこの発明の軟膏についての経皮吸収試験及び薬理試験について述べる。

#### 【0076】インターフェロン誘起活性

化合物(II) について、ヒトインターフェロン- $\alpha$  測定キット(大塚製薬)とヒトインターフェロン- $\gamma$  測定キット(BioSource International)を使用してELISA法でIFN量を定量した結果、高いインターフェロン誘起活性を有することが確認された。

#### 【0077】経皮吸収性

##### (1) 試験方法

20 動物は4週齢のヘアレスマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し1週間の馴化期間の後実験に供した。

【0078】経皮吸収性実験は引間知広らの方法(薬剤学, Vol.55(2), 122-126, 1995) に準じて行った。

【0079】マウスの背部皮膚を無傷の皮膚(インタクトスキン)状態で切り取り、縦型2セル型膜透過実験装置(VIDREZX)に取り付けた。実施例2、実施例8及び比較例1の方法で調整した軟膏(300mg)をドナーセルの皮膚上加え、レセプターセルにはペニシリン(50U/ml)とストレプトマイシン(50 $\mu$ g/ml)を含むPBSを満たした。レセプター溶液を一定温度(37℃)に保ち、透過実験を行った。経時的にサンプル口から100 $\mu$ lサンプリングし、HPLCにより薬物を定量した。

【0080】この結果より薬物皮膚透過速度を求めた。

##### 【0081】(2) 結果

表3に示すように実施例2及び実施例8の製剤が優れた経皮吸収性を示すことが、確認された。

#### 【0082】

#### 【表3】

抑制効果を調べる。

#### 【0084】(1) 試験方法

##### ①動物飼育方法

動物は4週齢のBalb/cマウス(雄)を日本クレア(株)より購入し室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ (照明時間(8:00-20:00)の条件下で1週間以上の馴化期間の後に実験に供した。実験はすべて非絶食下で行い、被験物投与後の実験期間中は自由に水及び飼料を摂取させた(実験時の体重:18~32g)。

##### 【0085】②感作及び惹起

タンパク量10mg相当のダニ抽出物-Dp(コスモバイオ)にRO水3.8ml、生理食塩水1.2mlを加えタンパク質量2mg/mlの溶液(原液)を調製した。原液を生理食塩水にてタンパク質量 $500 \mu\text{g/ml}$ に調製した溶液に百日せき菌液を40分の1容量添加したものを感作溶液とした。感作はマイジェクター(テルモ社製)を用い、マウスの頸部の皮下にこの溶液を $200 \mu\text{l}$ 投与することによって行った。この感作方法で初回感作を含め7日おきに3回感作を行った。

\*【0086】惹起は初回感作21日後に、生理食塩水で $200 \mu\text{g/ml}$ のタンパク濃度に調製したダニ抗原溶液を背部皮内にマイジェクター(テルモ社製)を用いて $50 \mu\text{l}$ 投与することによって行った。

##### 【0087】③皮膚回収及び病理標本の観察

惹起48時間後に頸椎脱臼によりマウスを屠殺し背部の皮膚を剥ぎ取り、マーキングした部分を中心に1cm四方に皮膚を切断した。回収した皮膚は10%中性ホルマリン緩衝液(コーニングの15ml遠洗管使用)に入れ1日以上室温で放置して固定した。固定した皮膚は、常法にしたがってパラフィン切片作成後、ルナ染色を施した(切り出しは体軸に対し垂直方向に皮膚サンプルの中央と頭側2mm上方の2ヶ所で行った)。標本の観察は光学顕微鏡(400倍)で、1切片1cm当たりの好酸球数を計測した。

【0088】薬剤(被験化合物)による抑制は以下の式から算出した。

##### 【0089】

##### 【数1】

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\text{基材投与群の好酸球数} - \text{被験化合物投与群の好酸球数}}{\text{基材投与群の好酸球数}} \times 100$$

##### 【0090】④各被験薬物の調製

実施例3~5の軟膏剤を使用した。また、吉草酸ベタメタゾンの外用剤は0.12%リンデロンV軟膏(シオノギ製薬)をそのまま使用した。

##### 【0091】⑤薬物投与方法

経皮投与(密封包帯法:Occlusive dressing technique(ODT))

マウスをエーテル麻酔して背部中央を電気バリカンで皮膚を傷つけないように除毛した。背部中央の惹起箇所にあたる部分にあらかじめ油性マジックで印を付けた。薬剤(被験化合物)の塗布は、背部の印をつけた部分を中心に前投与では3cm四方に、惹起後は惹起部分を中心に2cm四方に塗布した。さらに、塗布部を覆うようにポリエチレン製の不透性シートをのせ伸縮性テープ(Johnson & Johnson MEDICAL INC:エラスコチン)で固定し ※

※た。対照群は基材のみを塗布した。

【0092】投与量は一匹当たり $50 \text{mg/day}$ とし、投与スケジュールは以下に示したように惹起前日より4日間連投した。

【0093】惹起前々日 → 惹起日(惹起直後) → 惹起翌日(計3回)

##### (2) 結果

30 実施例3~5、0.12%吉草酸ベタメタゾン軟膏の各被験薬物のダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果を表4に示す。実施例3、4の軟膏は好酸球浸潤を吉草酸ベタメタゾン軟膏(ステロイド)と同等に抑制した(表4)。

##### 【0094】

##### 【表4】

15  
表4 ダニ惹起マウス皮膚好酸球浸潤反応に対する抑制効果  
16

投与薬物及び投与量	例数	好酸球数(個/cm)	抑制率(%)
非感作動物			
非惹起	3	12.0 ± 3.0	—
感作動物			
ダニ惹起			
基剤軟膏	8	1114.3 ± 155.1	—
実施例3	8	316.9 ± 110.2	71.6
実施例4	8	170.0 ± 33.2	84.7
実施例5	7	542.7 ± 185.9	51.3
吉草酸ヘキサザン軟膏	8	128.6 ± 40.3	88.5

惹起2日後の好酸球数を各群 mean ± S.E. で示した。

【0095】

【発明の効果】上述した通り、本発明により新規な外用製剤が得られる。本製剤に含まれるアミド誘導体は強力\*

\*なインターフェロン(α、γ)誘起作用を有し、皮膚好酸球浸潤抑制効果により特にアトピー性皮膚炎の治療に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 上田 美江子

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内